

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Pediatria

Síndrome de Hiper IgE com mutação DOCK8

Ana Carolina António Santos

Junho'2018



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Pediatria

Síndrome de Hiper IgE com mutação DOCK8

Ana Carolina António Santos

Orientado por:

Dra. Isabel Esteves

Junho'2018

Resumo

Esta é uma revisão bibliográfica sobre as síndromes de hiper-IgE que podem ser causadas por mutações autossômicas dominantes, particularmente STAT3, ou recessivas, especialmente DOCK8, na qual nos iremos focar. Abordaremos as principais funções deste gene na migração, manutenção e integridade do citoesqueleto das células imunitárias bem como da formação de sinapses imunitárias. Serão referidos os aspectos clínicos e laboratoriais mais relevantes e distintivos desta síndrome, como a elevada suscetibilidade a infecções cutâneas e respiratórias recorrentes, alergias, fenómenos de autoimunidade e de malignidade. Os níveis elevados de IgE e a eosinofilia são achados presentes em praticamente todos estes doentes, sendo a linfopenia um achado igualmente característico desta síndrome. O diagnóstico baseia-se na suspeita clínica e imunológica; laboratorialmente o Western Blot ou citometria de fluxo avaliam a atividade da proteína DOCK8 e as técnicas de genética molecular detetam a mutação, confirmando o diagnóstico. Apesar de pouco utilizados devido à dificuldade de aplicação existem scores de diagnóstico para estas síndromes de hiper-IgE. Relativamente ao tratamento é principalmente sintomático, por vezes profilático, sendo que a única terapêutica curativa é um transplante de células progenitoras hematopoiéticas, que permite a regressão deste fenótipo bem como das alterações laboratoriais. O prognóstico destes doentes é muito variável, mas geralmente têm uma sobrevida curta e inúmeras intercorrências.

Palavras-chave: Síndrome de hiper IgE; mutação DOCK8; função DOCK8; manifestações clínicas síndrome hiper IgE; transplante de células hematopoiéticas mutação DOCK8;

Abstract

The following is a literature review on hyper-IgE syndromes, which may be caused by either dominant autonomic—namely STAT3—or recessive mutations—namely DOCK8, which will constitute the main object of this research. The paper will cover the role played by this gene in the migration, maintenance and integrity of the cytoskeletons of immune cells, as well as in the development of immune synapses. The syndrome's most important and distinctive clinical and laboratorial characteristics will be detailed, such as high susceptibility to recurrent skin and respiratory infections, allergies, autoimmune and malignancy phenomena. High IgE and eosinophilia levels were registered in all cases, with lymphopenia being one of the syndrome's most telling symptoms. Diagnosis is made based on medical and immunological evidence; laboratory the Western Blot or cytometric flow techniques are employed to evaluate the activity of the DOCK8 protein. Few diagnosis scores will be helpful in the detection of hyper-IgE syndromes—their utility being lessened by the complications inherent to their application.

Treatment is symptomatic, sometimes prophylactic, consisting in a unique therapy curative for the transplantation of hematopoietic progenitor cells allowing for the regression of this phenotype, as well as of the alterations observed in-lab. The patient's prognosis is uncertain, generally with low chances of survival and, likely, numerous interurrences.

Key words: Hyper IgE syndrome; DOCK8 mutation; DOCK8 function; clinical manifestations of hyper IgE syndrome; Hematopoietic cell transplantation hyper IgE syndrome;

O Trabalho Final exprime a opinião do autor e não da FML.

Agradecimentos

Agradeço à Dra. Isabel Esteves ter aceite ser minha tutora. Muito obrigado pela disponibilidade e motivação que permitiram a realização deste trabalho.

Agradeço à minha família, em especial à minha Mãe e ao meu Pai, o apoio, a disponibilidade, a confiança e nunca me terem deixado desistir.

Agradeço ainda aos meus amigos e amigas, por me terem apoiado em todos os momentos deste caminho.

Trabalho final do Mestrado Integrado em Medicina apresentado para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Medicina, realizado sob orientação da Dra. Isabel Esteves, assistente convidada de Pediatria na Clínica Universitária de Pediatria, dirigida pela Prof.a Doutora Maria do Céu Machado.

Índice

RESUMO	III
ABSTRACT	IV
AGRADECIMENTOS.....	V
ÍNDICE.....	VII
ABREVIATURAS.....	VIII
INTRODUÇÃO	1
SÍNDROMES DE HIPER IGE.....	1
MUTAÇÃO DOCK8	2
FUNÇÕES DOCK8	2
INTEGRIDADE DO CITOESQUELETO E DISPOSIÇÃO DOS FILAMENTOS DE ACTINA.....	2
FORMAÇÃO DE SINAPSES IMUNOLÓGICAS	3
MIGRAÇÃO DE CÉLULAS IMUNITÁRIAS	3
MANUTENÇÃO DE CÉLULAS IMUNITÁRIAS	3
REGULAÇÃO DA DIFERENCIAÇÃO E PRODUÇÃO DE CITOCINAS.....	4
CONSEQUÊNCIAS DA MUTAÇÃO DOCK8 NAS CÉLULAS IMUNITÁRIAS	4
SÍNDROME DE HIPER-IGE AUTOSSÓMICA RECESSIVA COM MUTAÇÃO DOCK8	5
MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS.....	5
<i>Infeções respiratórias</i>	7
<i>Patologias hepáticas e gastrointestinais</i>	7
<i>Fenómenos de autoimunidade e alergias</i>	7
<i>Doenças malignas</i>	8
<i>Patologia Vascular</i>	8
<i>Patologia SNC</i>	8
<i>Patologias oculares</i>	9
<i>Desenvolvimento</i>	9
ALTERAÇÕES LABORATORIAIS.....	9
DIAGNÓSTICO	10
TRATAMENTO	10
PROGNÓSTICO.....	13
CONCLUSÃO	13
ANEXOS.....	14
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	20

Abreviaturas

Cdc42- Cell division cycle 42

cDNA- DNA complementar

CMV- Citomegalovírus

DOCK8- Dedicator of cytokinesis 8

GEF's- Guanine nucleotide exchange factors

GM-CSF- Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor

HSV -Herpes simplex vírus

ICAM-1- Intercellular adhesion molecule 1

IFN- Interferão

Ig- Imunoglobulina

LFA-1- Lymphocyte function-associated antigen 1

NK- Natural killer

PMG3- Phosphoglucomutase 3

RAC1- Ras-related C3 botulinum toxin substrate 1

Rho GTPases- Ras homolog gene family of small guanine triphosphate binding proteins

SNC- Sistema nervoso central

STAT3- Signal transducer and activator of transcription 3

Th- T-helper

TNF- Tumor necrosis factor

Treg- Regulatory T cell

TYK2- Tyrosine kinase 2

VEB- Vírus Epstein-Barr

VMC- Vírus *molluscum contagiosum*

VPH- Vírus do papilloma humano

VVZ- Vírus varicela zoster

WASp- Wiskott-Aldrich syndrome protein

Introdução

Nesta revisão propomo-nos a abordar os aspetos mais relevantes sobre a síndrome de hiper IgE autossómica recessiva com mutação DOCK8. Abordaremos as bases genéticas das síndromes de hiper IgE quer autossómicas dominantes quer recessivas, posteriormente centrar-nos-emos na síndrome autossómica recessiva com a mutação DOCK8. Sobre esta síndrome específica iremos rever as suas bases moleculares, consequências celulares da mutação, manifestações clínicas mais características e relevantes, bem como o seu tratamento, diagnóstico e prognóstico.

Síndromes de Hiper IgE

As síndromes de hiper IgE são imunodeficiências primárias caracterizadas por eczema, infeções do trato respiratório superior e inferior, e níveis séricos de IgE elevados^{[1]-[6]}. Estas síndromes podem ser causadas por mutações autossómicas dominantes ou recessivas, com diferentes genes envolvidos^{[1]-[13]}. A síndrome de hiper IgE autossómica dominante deve-se, principalmente, a uma mutação com perda de função do gene STAT3^{[1]-[13]} situado no cromossoma 17^[13]. Este gene é um fator de transcrição de diversas tirosinas cinases expresso numa vasta gama de tecidos, condicionando a transcrição de múltiplas citocinas^{[7][11]}. Esta mutação condiciona principalmente o aparecimento de eczema desde as primeiras semanas de vida^{[3][4][6]-[8][13]}, abscessos cutâneos^{[3][5]-[9][13]}, infeções sinopulmonares recorrentes^{[4][6]-[9][13][14]}, alterações musculoesqueléticas^{[3]-[10][12]-[14]}, candidíase crónica^{[6]-[9][13]}, doenças malignas^{[6]-[8][13]} e níveis séricos elevados de IgE^{[2]-[9][13]-[15]} (tabela 1).

As síndromes autossómicas recessivas são causadas quase exclusivamente por uma mutação em DOCK8^{[1]-[8][10][12]-[14][16]}, que será abordada detalhadamente de seguida. Globalmente, esta mutação conduz ao aparecimento de eczema, infeções virais e bacterianas recorrentes, atopia, doenças malignas em idade precoce e elevação de IgE^{[1][2][4][6][7][9][10][12]-[15][17]-[19]} (tabela1). Uma mutação em TYK2 é uma causa raríssima de síndrome hiper IgE recessiva^{[3][5]-[7][10][13]}, condicionando infeções sinopulmonares recorrentes, infeções cutâneas virais e níveis de IgE menos elevados que noutras mutações^{[6][13]} (tabela1). Outra mutação descoberta recentemente que pode condicionar uma síndrome de hiper IgE autossómica recessiva ocorre no gene que codifica PMG3, interveniente em processos de glicosilação^{[1][13]}. Estes doentes apresentam aumento dos níveis séricos de IgE, autoimunidade, atopia, alterações neurocognitivas e

musculoesqueléticas, abscessos cutâneos e pneumonias recorrentes^[13] (tabela 1).

Mutação DOCK8

DOCK8 é um gene situado no braço curto do cromossoma 9^{[2][5][12][15]}, que pode sofrer diferentes mutações que conduzem à sua perda de função (tabela 2), sendo a mais comum uma extensa deleção^{[2][5][6][8]-[10][15][16]}. Uma vez que o gene DOCK8 é particularmente expresso nas células do sistema imunitário, estas mutações causam uma imunodeficiência primária^{[1][2][5][6][12][14]-[16]} – síndrome de imunodeficiência DOCK8, também designada por Síndrome de hiper IgE- cujas principais manifestações clínicas especificaremos de forma detalhada posteriormente.

A proteína DOCK8, codificada pelo gene DOCK8, pertence a uma família de proteínas designada DOCK^{[2][5][14][15][19]}, mais especificamente à família DOCK180^{[2][5][12][15][16]}. Os seus membros são fatores de troca de guaninas (GEF's)^{[2][5][6][8]-[10][12]-[17][19][20]} que regulam a atividade das Rho GTPases^{[2][5][6][12]-[17][19][20]}. As GTPases mais importantes, neste caso, são RAC1^{[2][5][12]-[15]} e Cdc42^{[2][5][9][10][12]-[16][19]}, fundamentais na regulação de inúmeras funções celulares, tais como, organização do citoesqueleto^{[2][5][10][13][15][16][19][21]}, progressão do ciclo celular^{[15][16]}, entre outras.

Funções DOCK8

A proteína DOCK8 tem inúmeras funções especialmente relevantes ao nível das células do sistema imunitário, condicionando a atuação das células T, B e NK, o que explica que o deficit desta proteína conduza a uma imunodeficiência^{[1][2][10][12]-[14]}. DOCK8 está envolvida na disposição da actina no citoesqueleto^{[2][5][10][12]-[14][20]}, na formação de sinapses imunitárias^{[1][2][4][10][12][14][21]}, na migração de células imunitárias^{[1][2]-[5][8]-[10][12]-[16][19]-[21]}, na sobrevivência de linfócitos^{[1][2][4][5][9][10][12]-[15][19][20]} e na produção de citocinas^{[1][4][5][10][14][15][19][20]}, entre outras funções. Vamos agora detalhar e explicar devidamente cada uma destas funções de forma a posteriormente podermos compreender as condicionantes celulares e alterações clínicas causadas pelas mesmas.

Integridade do citoesqueleto e disposição dos filamentos de actina

A integridade do citoesqueleto e a disposição dos filamentos de actina neste são fundamentais para a capacidade migratória das células T^{[2][10][14][16][20]} e, por

consequente, para a sua capacidade de defesa contra agentes patogênicos e de imunovigilância^[16]. A atividade GEF de DOCK8 é fundamental para a integridade e reorganização da actina do citoesqueleto^{[2][10][14][16]}, mecanotransdução e migração transendotelial^{[2][14]}.

Formação de sinapses imunológicas

DOCK8 tem um papel central na formação de sinapses imunológicas^{[1][2][4][10][12][14][21]}, que são uma estrutura especializada que se forma entre duas células imunitárias ou entre uma célula imunitária e uma célula-alvo, permitindo a transdução de sinais, necessários para a correta ativação e função das células imunitárias^[14]. A sua formação conduz à polimerização da actina e à reorganização do citoesqueleto^{[14][16][20]}, a responsável pelo desencadear deste processo é a Cdc42^{[2][10][14][16]} através da sua atuação no complexo DOCK8-WASp^{[2][16]} e consequentemente na actina^{[2][10][16]}. As células NK formam sinapses imunitárias com células malignas ou infectadas por vírus, quando ativadas libertam grânulos citotóxicos na sinapse que atuam nas células-alvo^{[2][14]}. Uma alteração em DOCK8 conduz a sinapses defeituosas^{[2][10][14]} e a uma redução da citotoxicidade^{[2][10][12][14][18]}. Nas células B uma mutação em DOCK8 conduz a uma incapacidade de recrutar ICAM-1^{[12][14][19]}, prejudicando a formação da sinapse e consequentemente a produção de anticorpos de longa duração^{[2][10][12][14]}.

Migração de células imunitárias

DOCK8 é fundamental no processo de migração de diferentes células imunitárias^{[1][2]-[5][8]-[10][12]-[16][19]-[21]} através da ativação de Cdc42^{[2][8][9][14]}. Na ausência de DOCK8 durante a migração das células T, NK e células dendríticas pode ocorrer um processo designado *cytotripsis*^{[2][10][12][14][20]}, caracterizado por uma morte celular devido à perda de integridade estrutural^{[10][12][14][20]}, não sendo este mediado por caspases^{[14][20]}. Esta perda de integridade caracteriza-se pela deformação nuclear^[20] e alongamento das células imunitárias^{[10][14][20]} aquando da migração para tecidos mais densos^{[14][20]}, como por exemplo a migração desde o sangue para a pele^{[14][20]}.

Manutenção de células imunitárias

A expressão do gene DOCK8 é necessária para a manutenção de diferentes células imunitárias^{[10][14]}. Uma mutação no gene DOCK8 leva a que as células B não consigam formar a zona marginal^{[5][9][10][12][14]} ou sejam incapazes de permanecer nos centros

germinativos^{[4][9][12][14][17][19]}. Existe também uma diminuição do número de células dendríticas^{[2][10][12][18]}. Ocorrem ainda alterações nas células T nomeadamente uma diminuição destas células^{[1][4]-[9][12]-[15][19][21]}, devido a um aumento do turnover celular com predomínio da morte celular^{[12][14][19]}. Estes indivíduos apresentam ainda uma diminuição da capacidade de formar células T-memória^{[2][6][8][10][12][14][19][21]}, apesar de manterem intacta a resposta imunitária primária das células T CD8^{[5][12][14]}. Estas situações sugerem que DOCK8 pode desempenhar um importante papel na produção de células memória^{[8][14]}, ou por outro lado pode estar envolvido em processos de supressão da apoptose^{[10][14]}. Esta última hipótese é reforçada pelo fato de DOCK8 regular a sobrevivência de células NK^{[4][10][12][14]}.

Regulação da diferenciação e produção de citocinas

Recentemente verificou-se que doentes com deficit de DOCK8 apresentam células T CD4 que se diferenciam preferencialmente em Th2^[2] e menor diferenciação em Th17^{[4][5]}. DOCK8 está igualmente envolvido na produção de citocinas, havendo uma diminuição da produção de citocinas aquando de uma mutação em DOCK8^{[1][4][5][10][14][15][19][20]}.

Consequências da mutação DOCK8 nas células imunitárias

Após esta explicação das funções do gene e da proteína DOCK8, discutem-se de seguida as implicações da mutação DOCK8 na função e sobrevivência das células imunitárias.

Doentes com deficit de DOCK8 têm uma **linfopenia**^{[1][2][4]-[10][12]-[15][18][19][21]}, que afeta de forma mais significativa as células T naive do que as T ativadas^{[2][5][19]}. Esta linfopenia condiciona uma diminuição das células T CD4^{[5]-[7][12][19]} e T CD8^{[5]-[7][12][17][19]}, devido a um aumento do turnover^{[12][19]}. A resposta imune das células T CD8 pode ser dividida em três fases distintas: primeira crescimento e diferenciação de células CD8 naive em células CD8 efectoras^[19]; segunda formação de uma população de células T memória e por fim manutenção da população de células memória de forma a conferir imunidade futura^[19]. Nos doentes com mutações no gene DOCK8 a primeira e segunda fase estão preservadas^{[12][19]}. Contudo, a terceira fase, manutenção das células memória, está afetada, não se devendo a um defeito na diferenciação de células memória^{[12][19]}. Relativamente às células T em indivíduos com deficit de DOCK8

conclui-se que apesar da redução nas células T naive periféricas^{[2][19]} a resposta imune primária não se encontra condicionada^[19]; mas devido à redução da sobrevivência das células T CD8 memória^{[2][4][10][19][20]}, a resposta imunitária secundária está comprometida conduzindo ao aparecimento de infecções recorrentes^{[10][19]}.

Um deficit de DOCK8 associa-se a uma propensão para **fenómenos de autoimunidade**^{[2][10][22]}. Estes fenómenos nas células B relacionam-se com defeitos ao nível dos checkpoints de tolerância central e/ou periférica destas células, que são responsáveis pela eliminação de células B auto-reativas^{[2][22]}. Nos doentes com mutação em DOCK8 a tolerância central das células B encontra-se preservada^{[2][22]}. No entanto, o aumento de células B maduras auto-reativas^{[2][10]} comprova a existência de alterações na tolerância periférica das células, que poderão ser explicadas por defeitos das células Treg^{[2][10][22]}. Nos indivíduos com alterações em DOCK8 há uma diminuição da quantidade de células Treg^{[2][22]}, responsáveis por manter a tolerância imunológica perante os auto-antígenos evitando fenómenos de autoimunidade^[22]. Um deficit de DOCK8 conduz ainda a níveis elevados de anticorpos IgG contra auto-antígenos, bem como uma elevada auto-reatividade^[22].

Por fim temos a influência de DOCK8 nas **células NK**, que fazem parte do sistema imunitário inato, sendo essenciais na imunovigilância^{[16][20]} e combate a infeções virais^[16]. Foi referido anteriormente, que há uma diminuição da sobrevivência das células NK na ausência de DOCK8^{[4][10][12][14]}.

Síndrome de hiper-IgE autossómica recessiva com mutação DOCK8

Manifestações clínicas

A Síndrome de hiper IgE autossómica recessiva evidencia determinadas características clínicas e laboratoriais que levam à sua suspeita, tais como, níveis de IgE elevados, eosinofilia, eczema, alergias, principalmente alimentares, infeções do trato respiratório superior e inferior recorrentes, infeções cutâneas recorrentes e persistentes, aparecimento de patologias malignas em idade precoce^{[1][2][4]-[8][13][15][17][18][21]} (tabela 3).

Infeções cutâneas virais

Os doentes com uma mutação em DOCK8 têm uma elevada suscetibilidade a infeções cutâneas virais^{[1]-[10][12]-[18][20][21]}, isto provavelmente é multifatorial^{[3][6]}; devendo-se à

diminuição da produção de citocinas pelas células T^{[6][10][14][15][20]} e células dendríticas^{[10][14][15][20]}, diminuição da secreção de INF- γ ^{[3][4][10][14][15][21]}, diminuição da citotoxicidade das células NK^{[4][10][14][16][18]}, alterações na migração celular^{[3][10][14][15][20]}, menor sobrevivência das células T CD8 memória^{[4][10][20]}. No entanto, estes fatores não explicam totalmente a elevada suscetibilidade a infecções virais cutâneas^[10] e raramente existem infecções virais sistêmicas^{[5][6][10][12][15]}. Crê-se que a razão desta situação seja uma alteração na sobrevivência nas células T e NK com deficit de DOCK8 aquando da sua migração nos tecidos cutâneos^[10]. Além destes fatores as alterações na barreira epidérmica causadas pela dermatite podem aumentar a frequência de infecções virais^{[3][4][15]}, desenvolvendo-se depois um ciclo vicioso. A maioria destas infecções virais transmitem-se através do contacto direto com a pele^[15] e nos indivíduos saudáveis podem no máximo causar uma infeção limitada^{[15][20]}; no entanto, nos indivíduos com esta síndrome causam infeções extensas, recorrentes, persistentes e refratárias^{[1][2][5][15][20]}. Os vírus mais comuns responsáveis por estas infeções são o HSV (herpes simples vírus), VPH (vírus do papilloma humano)^{[1][2][4]-[10][12]-[17][20][21]}, VMC (Vírus *molluscum contagiosum*)^{[1][2][4]-[10][12]-[15][17][20][21]} e VVZ (vírus varicela zoster)^{[1][2][4]-[9][12][13][15][17][20][21]}. A suscetibilidade a infeções por HSV relaciona-se frequentemente com outras infeções virais e está associada a defeitos nas células T^[21] e células NK^[16]. Estas infeções podem causar infeções orolabiais crónicas, lesões ulcerativas anogenitais, queratite ou eczema herpético^[5]. Alterações nas células T^[5] e também nas células NK^[16] aumentam a predisposição para infeções por VHP^{[5][16]}, causando verrugas que têm um risco aumentado de transformação maligna^[5]. A suscetibilidade ao VMC relaciona-se com uma maior suscetibilidade a outras infeções cutâneas virais, aparecendo geralmente associado a outros vírus e relacionando-se também com defeitos nas células T^[21]. Por fim, o VVZ pode causar uma infeção primária ou ficar latente e ter períodos de recorrência^{[5][12]}. Apesar de as infeções virais sistêmicas serem raras^{[5][6][10][12][15]}, sempre que há uma alteração na capacidade citolítica das células T existe uma maior suscetibilidade aos vírus herpes^[21], nomeadamente VEB (vírus Epstein-Barr)^{[17][21]} e CMV (citomegalovírus)^[21], que causam preferencialmente infeções sistêmicas, como mononucleose infecciosa^[21], entre outras. Um defeito nas células T predispõe ao aparecimento de infeções cutâneas fúngicas frequentes^[21], sendo muito comum a presença de uma candidíase mucocutânea crónica^{[1][2][4]-[6][9][10][12]-[15][17][18][21]}. Esta candidíase poderá estar também associada a defeitos nas células Th17^{[5][6][10][13][14][21]}, presentes nestes doentes tal como visto

anteriormente.

Infeções respiratórias

Indivíduos com mutação DOCK8 são mais suscetíveis a infeções do trato respiratório quer superior quer inferior^{[1][2][4]-[10][12][13][15][17][18][21]}, principalmente sinusite^{[4][5][7][9][12][15]}, otite média^{[4][5][7][10][12][15][18]}, mastoidites^{[5][7][15]}, bronquite^{[5][7][15]} e pneumonia^{[5][7]-[10][12][15]}, sendo que alguns desenvolvem bronquiectasias^{[1][2][4][7][9][12][15]}. Crê-se que um dos principais responsáveis por estas situações infecciosas recorrentes seja o decréscimo ou mesmo inexistência de anticorpos específicos^{[4][10][13]-[15][17]}. Nos indivíduos com deficit de DOCK8 as pneumonias recorrentes são causadas maioritariamente por um largo espectro de gram-positivos e gram-negativos, fungos e vírus^{[5][7][15][17]}. Dos quais os mais relevantes são *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*^{[4]-[7][13][15]}, *Pneumocystis jirovecii*^{[5]-[7][13][15][17]}, *Histoplasma capsulatum*^{[5][6][13][17]}, *Legionella pneumophila*^{[6][13]}, adenovírus^{[6][7][13][15]} e vírus sincicial respiratório^{[6][7][13][15][17]}. A erradicação dos vírus das infeções respiratórias está muito dependente da atuação das células T, daí que estas infeções respiratórias virais sejam frequentes e recorrentes nesta síndrome^[21]. As infeções virais prolongadas têm um risco acrescido de conduzir ao aparecimento de uma superinfeção bacteriana, comum nestes doentes^[21]. Ainda que menos frequentemente podem ocorrer situações de sépsis^{[1][5][7][9][13]}, causadas por *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella* e *Neisseria meningitidis*^[5].

Patologias hepáticas e gastrointestinais

Os doentes com mutação DOCK8 têm infeções hepáticas^{[12][13][18]}, como hepatite A, B e C^{[2][9]}. A infeção hepatobiliar causada por *Cryptosporium* é difícil de tratar e pode causar sequelas^[2]. As infeções gastrointestinais são recorrentes, especialmente devido a *Giardia lamblia*^{[2][5][15]} e *Salmonella enteritis*^{[5][15]}. Raramente pode ocorrer colite^{[8][22]} e colangite esclerosante^{[1][2][8]-[10]}, que pode ser secundária a infeção crónica^[2].

Fenómenos de autoimunidade e alergias

Os doentes com uma mutação DOCK8 têm mais fenómenos alérgicos e de autoimunidade^{[1][2][5]-[8][10][12][13][15][17][18][21][22]} devido, principalmente, ao aumento da reatividade contra antígenos próprios^{[2][22]}. Prova disso é o elevado número destes doentes que têm asma^{[1][2][6][8][9][12][15][18]}, rinite^{[1][2]}, esofagite eosinofílica^{[2][12][15]}, mas

principalmente alergias alimentares^{[1][2][4][6][9][12][15][17][18]}, sendo estas geralmente múltiplas^{[12]-[15][17][18]}. A anemia hemolítica auto-imune é uma manifestação rara desta síndrome^{[1][2][4]-[6][9][10][12][22]}. Estão reportadas situações de lúpus eritematoso sistêmico, embora sendo raríssimas^{[2][10]}.

Doenças malignas

Indivíduos que tenham uma mutação em DOCK8 têm frequentemente doenças malignas em idade precoce - infância e adolescência^{[1]-[8][10][12]-[15][17][18][21]}. Estas situações podem ocorrer devido a um deficit na imunovigilância^{[3][5]-[7][13][15]-[17]}, causada pelas alterações nas células T^{[13]-[15]}, pelo papel de DOCK8 enquanto supressor de tumores^{[3][5][6][12][13][15]} ou devido à infecção crônica^{[3][5]-[7][10][12]-[15][18][21]} por VMC^[18], VPH^{[3][6][10][12][13][15][18][21]} e/ou HSV^{[4][21]}. As infecções cutâneas crônicas predis põem para a transformação maligna^{[3][5][13]} e consequente aparecimento de carcinoma de células escamosas^{[2]-[6][9][12][13][15]-[18]}. Outras patologias malignas que se encontram de forma relativamente frequente nestes doentes são o linfoma de Burkitt^{[5][6][9][13]}, linfoma primário do sistema nervoso central^{[8][9]}, linfoma cutâneo de células T^{[2]-[4][6][12]}, carcinoma microquístico anexial^{[2][3][5][6][12]}, e tumores do músculo liso^[2], como leiomiosarcoma metastático^[8] e leiomioma^{[5][6]}.

Patologia Vascular

Em termos vasculares estão descritos casos de aneurismas cerebrais^{[2][7][9][12][13]}, estenoses de artérias cerebrais^{[7][12]}, aneurismas aórticos^{[7][9][12]}, vasculites^{[1][7][12]}, ou diminuição da perfusão nas grandes artérias^[7] e oclusão na vasculatura de pequeno calibre^[7]. A *cytotripsis*, explicada anteriormente, pode explicar as situações de vasculopatias causadas pela reativação vírica local^[20].

Patologia SNC

As manifestações do SNC são menos comuns, contudo podem ter consequências graves, podendo mesmo conduzir à morte^{[5][9]}. Como é o caso da meningite^{[2][5][9]} criptocócica^[5], pneumocócica, provocada por *Listeria* ou por *Haemophilus influenzae*^[5]. Em termos infecciosos podem ainda ocorrer encefalites virais^{[2][5][9][12]}, abscessos^{[1][2][9]} bacterianos ou fúngicos^{[1][2]}, ou ainda uma leucoencefalopatia multifocal progressiva causada pelo vírus JC^{[1][2][5][9][12][13][15]}. Podem ocorrer, ainda que menos frequentemente, acidentes vasculares cerebrais^{[1][2][7][9][12]}, paralisia facial^{[7][13]},

hemorragias^{[4][7]} subaracnoídeas^[7] e vasculite^{[1][2][5]-[7][9][10][13]}.

Patologias oculares

Pode ocorrer queratite^{[2][4][9]}, retinite^{[2][9]} ou blefarconjuntivite causadas por inúmeros vírus diferentes^[2].

Desenvolvimento

A baixa estatura^{[1][2][4]} evidenciada por estes indivíduos é multifactorial relacionando-se com a má nutrição decorrente da dieta restritiva associada às inúmeras alergias alimentares^[2], da má-absorção devida às múltiplas infeções intestinais^[2], e com o aumento do gasto energético causado pela própria patologia multissistémica e pelas infeções recorrentes.

Alterações laboratoriais

Praticamente todos os doentes com esta mutação apresentam um aumento dos níveis de IgE^{[1][2][4]-[10][12]-[15][17]-[19][21][22]}, este aumento é característico, mas não exclusivo desta patologia. A Síndrome de hiper IgE dominante^{[2]-[9][13]-[15]} ou a Síndrome de Wiskott-Aldrich^{[4]-[6][13][15][21]}, apresentam igualmente níveis elevados de IgE^{[2]-[9][13]-[15][21]}. Os níveis de IgG e IgA nestes doentes são muito variáveis^{[2][5][8][12][13]}, mas geralmente observam-se níveis normais ou aumentados destas imunoglobulinas^{[1][4][5][12][15]}. Contudo, os níveis de IgM encontram-se diminuídos em praticamente todos os doentes com mutação DOCK8^{[1][4]-[10][12][13][15][21]}. Todos estes doentes apresentam uma eosinofilia^{[1][2][4]-[9][12][13][15][17][18][21][22]} e uma linfopenia está igualmente presente na maioria^{[1][2][4]-[10][12]-[15][18][19][21]}, esta deve-se principalmente à diminuição das células T^{[1][4]-[9][12]-[15][19][21]}, quer sejam CD4 quer sejam CD8^{[1][5]-[7][9][10][12][15][19]} (tabela 4). É ainda de salientar alterações variáveis na produção de anticorpos específicos^{[1][2][5]-[7][9][12][13][15][21]}, o que leva a alterações variáveis na produção de anticorpos como resposta à vacinação^{[2][5][12][15]}, quer estes sejam dependentes ou independentes das células T CD8^[15]. Estas variações dependem do doente em si, do antígeno específico e do grau de alterações celulares^[15], mas é muito frequente, mesmo após a vacinação, que os níveis de anticorpos específicos para o tétano^{[4][12][18]}, difteria^{[12][18]}, pneumococos^[12], tosse convulsa, sarampo, parotidite epidémica ou rubéola sejam baixos ou mesmo inexistentes^[18].

Diagnóstico

Quer pela baixa incidência, quer pelas vastas apresentações clínicas o diagnóstico de uma síndrome de hiper-IgE com mutação DOCK8 não é fácil nem linear^{[7][13]}. Especialmente em idades precoces ou quando os doentes não apresentam um quadro característico^{[3][9][10][12]}. O diagnóstico baseia-se nos achados clínicos e imunológicos^{[2][13]}, podendo ser confirmado através de estudo genético^{[2][6][12]}. Suspeita-se desta síndrome pela presença de atopia, fenómenos de autoimunidade, infeções recorrentes e patologias malignas^[2]. Esta suspeita pode ser suportada pela presença de eosinofilia e níveis elevados de IgE^{[2][3][7][8]}. Através de Western Blot^{[2][9][15]} ou da citometria de fluxo pode-se avaliar a expressão da proteína DOCK8^{[2][9][10]}, sendo que esta última é igualmente útil no diagnóstico diferencial com dermatite atópica^[2]. Posteriormente caso seja necessário fazer uma avaliação ao nível dos nucleótidos, pode-se fazer uma sequenciação do cDNA^{[9][18]}. Desenvolveram-se ainda alguns *scores* de forma a tentar ajudar no diagnóstico das síndromes de hiper-IgE (quer formas dominantes quer recessivas)^{[4][6][9][10][12][13]}. Estes não dão uma resposta definitiva acerca da presença ou não da doença^{[4][6][13]} e são difíceis de aplicar e/ou avaliar especialmente em crianças mais pequenas, nas quais os sintomas muitas vezes são muito inespecíficos^{[4][6][10]}. Por estas razões os *scores* não são muito utilizados nestas síndromes. Contudo criou-se um fluxograma que ajuda a referenciar doentes com suspeita de síndromes de hiper-IgE para centros especializados de forma a fazer-se uma análise mais pormenorizada^[4] (esquema 1).

Tratamento

É fundamental tratar e prevenir as infeções recorrentes, quer cutâneas quer respiratórias^{[7][8][10][13]}, manifestações gastrointestinais e alérgicas e evitar fatores de risco de malignidade, mas é igualmente importante ter em conta um tratamento definitivo para a síndrome de hiper IgE recessiva^{[2][8][21]}.

Para tratar o eczema, que é um dos principais sintomas destes doentes, utilizam-se corticosteroides^{[3][5]} ou inibidores da calcineurina^[3]. Contudo, estes têm algumas desvantagens como seja os seu efeito rebound^[5], e o facto de poderem agravar o risco de infeções cutâneas^{[3][5]}. O omalizumab é outra opção possível, utilizando-se muitas vezes em eczemas atópicos com aumento da IgE^[11].

Relativamente às infeções cutâneas recorrentes o tratamento é muito difícil e com resultados muitas vezes pouco satisfatórios^{[5][6]}. Por isso devem existir diariamente cuidados com a pele de forma a evitá-las^{[5][13]}, podendo ser utilizados anti-sépticos ou antimicrobianos tópicos^{[3][5][13]}. Estes doentes têm elevado risco de infeções por *Staphylococcus aureus*, por isso o uso de antibioticoterapia direcionada, quer tópica quer sistémica, para este microorganismo é extremamente útil quer na prevenção quer no tratamento destas infeções^{[3][7][13]}.

A candidíase cutânea ou das mucosas deve ser tratada com agentes anti-fúngicos sistémicos e de preferência agentes triazol de 2ª geração^[7].

As infeções por HSV podem ser tratadas inicialmente com aciclovir^{[3][5][21]}, valaciclovir^{[3][5][6][21]} ou famciclovir^[21], sendo que os dois primeiros são igualmente úteis nas infeções por VVZ^[3].

A utilização do IFN- α ^{[2][5][6][8][10][12][13][18][21]} e também de GM-CSF^[21] são de extrema importância e eficácia nas infeções virais^{[12][13]}, nomeadamente por VPH^{[2][6][10][13][21]}. O tratamento das verrugas causadas por este vírus pode ser feito de diferentes formas: remoção local: com crioterapia^{[8][21]}, eletrocirurgia, curetagem, laser, cantaridina (agente natural que conduz à perda das conexões intercelulares)^[21], estimulantes imunitários (por exemplo imiquimod)^{[5][8][13][21]}, bleomicina^[21] ou com terapêutica anti-viral, como o cidofovir^{[5][6][21]}.

Geralmente o tratamento das infeções por *Molluscum contagiosum* não é fácil^{[3][8][13]}, o objetivo inicial é evitar o seu alastramento através de curetagem ou terapia tópica, como salicilato, cantaridina^[21], ou estimulação imunológica com imiquimod^{[5][13][21]}.

Os doentes com mutação DOCK8 têm elevada predisposição para desenvolver cancro na pele, por isso, deve-se incentivar o uso de protetor solar e uma observação regular de todo o tegumento de forma a detetar lesões cutâneas precocemente^[3]. Em lesões suspeitas deve-se fazer uma biópsia, visto que a margem de segurança nestes doentes é menor^[3].

As infeções respiratórias são manifestações frequentes e importantes nos doentes com deficiência de DOCK8, daí que seja necessária uma vigilância constante de forma a preveni-las e tratá-las o mais rápida e eficazmente possível. Para a prevenção de infeções recorrentes e consequentemente de lesões no parênquima pulmonar, está recomendada a utilização profilática de antifúngicos e antibioticoterapia sistémica de

longa duração^[7]. A terapêutica empírica de uma infecção respiratória nestes doentes deve ser feita com antibioticoterapia que cubra *Staphylococcus aureus*^[7] (apesar de não ser dos agentes mais frequentes é extremamente agressivo e com elevado risco de complicações em doentes imunodeficientes), *Haemophilus influenzae* e *Streptococcus pneumoniae*, estes dois últimos são os agentes mais frequentes nestas situações^[7]. As lesões parenquimatosas mais frequentes são as bronquiectasias, tendo elevado risco de infecção por bactérias, nomeadamente por *Pseudomonas aeruginosa*, ou por fungos, especialmente *Aspergillus fumigatus*^{[7][9]}.

As infeções gastrointestinais manifestam-se na maioria das vezes por gastroenterites, sendo a principal medida terapêutica evitar a desidratação. Posteriormente e dependendo da evolução poder-se-ão adotar outras medidas, nomeadamente terapêutica antimicrobiana dirigida.

Relativamente às alergias alimentares devem-se evitar quaisquer alimentos que se saiba que possam desencadear uma reação alérgica. A doença alérgica, como a asma e a rinite, deve receber tratamento de acordo com os protocolos especificamente estabelecidos para os doentes com imunodeficiência, incluindo nomeadamente, corticoterapia inalatória e anti-histamínicos orais^{[8][13]}. O omalizumab é um anticorpo monoclonal desenvolvido especificamente para o tratamento da asma persistente e de situações alérgicas mediadas por IgE^[11].

A elevada recorrência das infeções respiratórias e gastrointestinais nos doentes com deficiência de DOCK8 levantou a suspeita de um deficit humoral^[15], posteriormente confirmada. Por isso, iniciou-se a administração de imunoglobulina intravenosa^{[1][5]-[8][12][13][15]}, havendo melhoria da recorrência destas infeções^[15], especialmente as respiratórias^{[1][5]-[8][15]}. A administração de imunoglobulina intravenosa (independentemente do valor de IgG)^{[4][7][10]} permitiu a diminuição dos níveis de IgE^[7] e o estabelecimento de níveis de anticorpos específicos adequados ao combate às infeções^{[4][7]}. Contudo a utilização terapêutica de imunoglobulina intravenosa não tem qualquer efeito nas infeções virais cutâneas^{[5][8]}.

Uma vez que estes doentes têm defeitos genéticos intrínsecos na linhagem hematopoiética um transplante de células progenitoras hematopoiéticas consegue

reverter o fenótipo clínico^{[2][17]} através da reconstituição do sistema imunitário dos doentes^{[2][5][7][12][17]}, sendo atualmente esta a única terapêutica curativa para os doentes com uma síndrome de hiper-IgE com mutação DOCK8^{[2][6][8][10][12][13][16]-[18][21]}. O transplante de células progenitoras hematopoiéticas permite a resolução de todas as manifestações clínicas destes doentes^{[2][17]}- infecções respiratórias^{[8][10]} e cutâneas em todos os doentes^{[6][8][10]}, eczema^{[6][8][10]}, o risco de doença maligna tornou-se equivalente ao dos indivíduos saudáveis^[10] e praticamente todos os doentes deixaram de manifestar alergias^{[2][8][10]}. A resolução clínica tem correlação com os dados laboratoriais pós-transplante^{[2][6][8][17]}, com evidência da formação de uma nova linhagem de células imunitárias sem alterações genéticas^[17], diminuição dos níveis de IgE^{[2][8][17]} e da eosinofilia^[17]. Apesar de ser inequívoco que a transplantação é a única terapêutica curativa^{[2][6][8][10][12][13][16]-[18][21]} e que os seus benefícios suplantam largamente os seus riscos, ainda não é consensual quando se deve considerar esta opção terapêutica^{[3][17]}. No entanto, a transplantação de células progenitoras hematopoiéticas deve ser considerada precocemente^{[1][6][7][13][17]}, antes do aparecimento de doenças malignas^{[7][13]}, da falência de órgão^[10] e ainda do desenvolvimento de infecções graves que põem o doente em risco de vida^{[10][17]}.

Prognóstico

Na generalidade, devido à elevada morbilidade e mortalidade^{[5][6][10][12]-[14]}, o prognóstico da síndrome de hiper-IgE com mutação DOCK8 é reservado. Contudo situações de consanguinidade estão relacionadas com mutações homozigóticas neste gene^[17], e por isso com uma maior gravidade patológica. A maioria destes doentes morre na terceira década de vida^{[3][14][17]} principalmente devido a infecções graves^{[1][2][5][6][9][10][12][17]}, doenças malignas^{[2][5]-[7][9][10][12][17]}, como carcinoma de células escamosas^{[5][17]} ou linfoma^{[5][9][17]}. Quanto mais precoce for o diagnóstico, mais cedo se poderá ponderar um transplante de células progenitoras hematopoiéticas^{[6][9]} e melhor será o prognóstico e a sobrevida destes doentes.

Conclusão

Esta revisão permitiu-nos descobrir a existência de diversas síndromes de hiper-IgE causadas por diferentes mutações, tendo sido abordada a mutação DOCK8 de forma específica. Sabemos agora que este gene especialmente expresso nas células imunitárias, que codifica uma proteína com a mesma designação, influencia diversos

processos celulares fundamentais para a integridade, manutenção, migração e atividade das células do sistema imunitário. Em termos clínicos esta mutação conduz a um fenótipo específico com predomínio das infecções respiratórias e cutâneas recorrentes, patologias malignas, fenómenos de autoimunidade e alergias, particularmente alimentares. Sendo de referir, embora mais raramente, a presença de manifestações vasculares, do SNC, gastrointestinais e hepáticas, oculares e de desenvolvimento. As alterações laboratoriais mais frequentes e distintivas desta síndrome são um valor elevado de IgE, uma eosinofilia e uma linfopenia. O diagnóstico não é fácil baseando-se nas manifestações clínicas e nos achados imunológicos, com confirmação através de estudo genético. A única terapêutica curativa existente atualmente é um transplante de células progenitoras hematopoiéticas, sendo que todas as outras medidas terapêuticas visam um alívio sintomático. O prognóstico destes indivíduos é reservado, daí que o diagnóstico e a transplantação precoce sejam fundamentais para a sobrevivência.

Clinical phenotype	AD-HIES STAT3 mutations	AR-HIES DOCK8 mutations	AR-HIES TYK2 mutations ¹	AR-HIES PGM3 mutations
<i>Infections</i>				
Sinopulmonary				
Bacterial	+++	+++	+++	+++
Viral	+	++	+	++
Fungal (aspergillus)	+++	+	–	–
Cutaneous				
Abscesses <i>S. aureus</i>	+++	++	++ (variable)	++
Viral (HPV,HSV,VZV, MCV)	–	+++	+++	++
Systemic				
Bacterial	–	+	–	–
Viral (EBV, CMV)	–	++	+	++
Candidiasis	+++	++	+ (variable)	+
Atypical mycobacteria	–	–	+++	–
Intracellular bacteria	–	–	++	–
<i>Atopic diseases</i>				
Newborn rash	+++	–	++	–
Eczema	++	+++	+	+++
Asthma	–	++	–	+++
Multiallergies	–	+++	–	+++
<i>Malignancies</i>				
Lymphoma	+	++	–	++
Squamous cell carcinoma	–	++	–	–
<i>Somatic non-immunological abnormalities</i>				
Craniofacial	+++	–	–	+ (variable)
Retention of primary dentition	+++	–		–
Skeletal (scoliosis)	+++	–	–	++
Vascular aneurisms	+++	–	–	+/-
Vasculitis	–	–	–	++
CNS	+++	+	–	–
Developmental delay	–	–	–	+++
<i>Laboratory findings</i>				
Elevated IgE	+++	++	+	+++
Decreased IgM	–	++	–	–
T lymphopenia	–	+++	variable	++ (mostly CD8)
Inverted CD4:CD8 ratio	–	–	–	++
Decreased Th17 T cells	+++	++	–	– (in- creased?)
Expansion of Th2 T cells	–	++	+	+
Eosinophilia	++	+++	–	+++
¹ Note that this information is based on the only two patients with TYK2 deficiency described in the literature.				

Tabela 1- Comparison of clinical presentation and laboratory findings in AD-HIES (STAT3-de ciency) and AR-HIES (DOCK8-, TYK2-, and PGM3 de ciency)

Adaptado de: Mogensen, T.H. (2016) Primary Immunodeficiencies with Elevated IgE. *International Reviews of Immunology*, **35**, 39–56.

Anexo 2

Classificação de mutações DOCK8 na síndrome de hiper IgE	
Tipos de mutações	Número de famílias
Deleção homozigótica extensa ou uma deleção heterozigótica composta	10 (48%)
Mutação heterozigótica composta	4 (19%)
Mutação de um único exão	2 (10%)
Mutação pontual	5 (24%)
Total	21

Tabela 2- Diferentes mutações do gene DOCK8 na síndrome de hiper IgE

Adaptado de: Zhang, Q., Davis, J.C., Dove, C.G. and Su, H.C. (2010) Genetic, clinical, and laboratory markers for DOCK8 immunodeficiency syndrome. *Disease Markers*, 2010: 10.3233/DMA-2010-0737.

Anexo 3

Características clínicas principais da síndrome de hiper IgE		
Manifestações	<i>Zhang et al.</i> [1]	<i>Engelhardt et al.</i> [2]
Dermatite atópica	100%	95%
Alergias	82%	48%
Infeções cutâneas e dos tecidos moles	82%	81%
Infeções respiratórias	91%	100%
Candidíase	45%	81%
Infeções cutâneas virais	100%	71%
	Herpes simples vírus	64%
	Vírus do papiloma humano	48%
	<i>Molluscum contagiosum</i>	14%
	Outros	33%
Patologias malignas	45%	36%
	36%	14%
	36%	10%

Tabela 3- Manifestações clínicas da Síndrome de hiper IgE causada por uma mutação em DOCK8

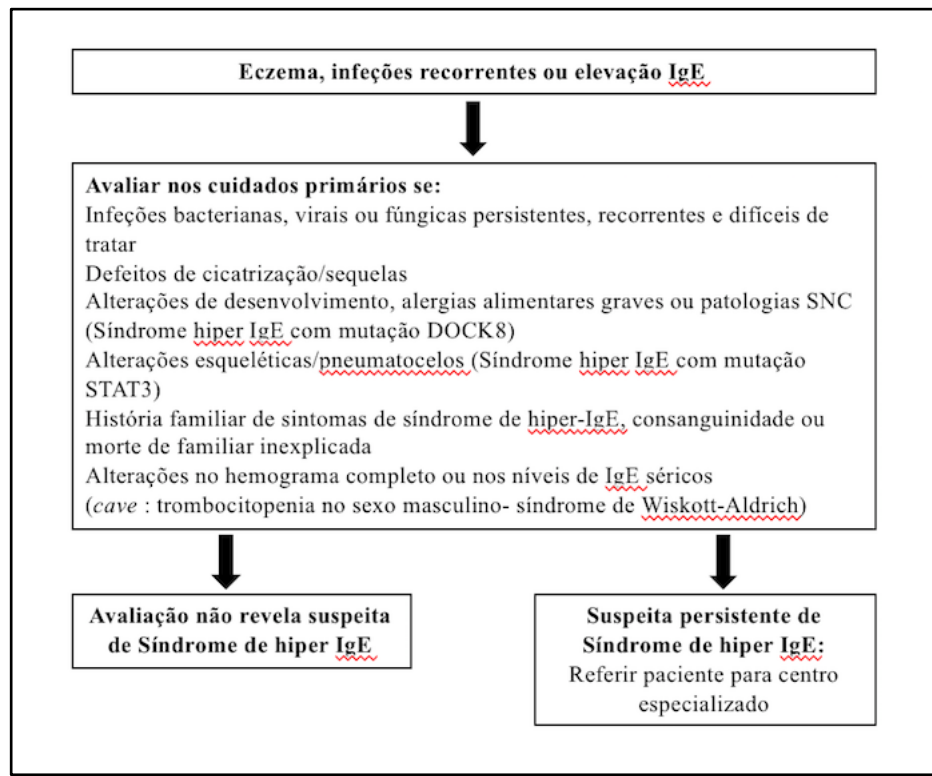
Adaptado de: Zhang, Q., Davis, J.C., Dove, C.G. and Su, H.C. (2010) Genetic, clinical, and laboratory markers for DOCK8 immunodeficiency syndrome. *Disease Markers*, 2010: 10.3233/DMA-2010-0737.

Anexo 4

Avaliação imunológica na síndrome de hiper IgE com mutação DOCK8			
Avaliação laboratorial		<i>Zhang et al. [1]</i>	<i>Engelhardt et al. [2]</i>
Linfopenia	Células T	90%	38%
	T CD4	100%	54%
	T CD8	90%	25%
Células B		36% baixo	0% baixo
Células NK		60% baixo	13% baixo
Eosinofilia		100%	100%
Imunoglobulinas	IgG	100% normal a alto	100% normal a alto
	IgA	18% baixo	19% baixo
		82% normal a alto	81% normal a alto
	IgE	100% alto	100% alto
	IgM	100% baixo	77% baixo

Tabela 4- Alterações laboratoriais presentes na síndrome de hiper IgE com mutação DOCK8

Adaptado de: Zhang, Q., Davis, J.C., Dove, C.G. and Su, H.C. (2010) Genetic, clinical, and laboratory markers for DOCK8 immunodeficiency syndrome. *Disease Markers*, 2010: 10.3233/DMA-2010-0737.



Esquema 1- Fluxograma de referenciação em casos de suspeita de síndromes de Hiper-IgE

Adaptado de: Hagl, B., Heinz, V., Schlesinger, A., Spielberger, B.D., Sawalle-Belohradsky, J., Senn-Rauh, M., et al. (2016) Key findings to expedite the diagnosis of hyper-IgE syndromes in infants and young children. *Pediatric Allergy and Immunology*, 2016: 10.1111/pai.12512.

Referências Bibliográficas

1. Aydin, S.E., Kilic, S.S., Aytekin, C., Kumar, A., Porras, O., Kainulainen, L., et al. (2015) DOCK8 Deficiency: Clinical and Immunological Phenotype and Treatment Options - a Review of 136 Patients. *Journal of Clinical Immunology*, 2015: 10.1007/s10875-014-0126-0.
2. Biggs, C.M., Keles, S. and Chatila, T.A. (2017) DOCK8 deficiency: Insights into pathophysiology, clinical features and management. *Clinical Immunology*, 2017: 10.1016/j.clim.2017.06.003.
3. Chu, E.Y., Freeman, A.F., Jing, H., Cowen, E.W., Davis, J., Su, H.C., et al. (2012) Cutaneous manifestations of DOCK8 deficiency syndrome. *Archives of Dermatology*, 2012: 10.1001/archdermatol.2011.262.
4. Hagl, B., Heinz, V., Schlesinger, A., Spielberger, B.D., Sawalle-Belohradsky, J., Senn-Rauh, M., et al. (2016) Key findings to expedite the diagnosis of hyper-IgE syndromes in infants and young children. *Pediatric Allergy and Immunology*, 2016: 10.1111/pai.12512.
5. Su, H.C. (2010) Deducator of cytokinesis 8 (DOCK8) deficiency. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*, 2010: 10.1097/ACI.0b013e32833fd718.
6. Zhang, Q. and Su, H.C. (2011) Hyperimmunoglobulin e syndromes in pediatrics. *Current Opinion in Pediatrics*, **23**, 653–658.
7. Szczawinska-Poplonyk, A., Kyrcer, Z., Pietrucha, B., Heropolitanska-Pliszka, E., Breborowicz, A. and Gerreth, K. (2011) The hyperimmunoglobulin e syndrome - Clinical manifestation diversity in primary immune deficiency. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 2011: 10.1186/1750-1172-6-76.
8. Yong, P.F., Freeman, A.F., Engelhardt, K.R., Holland, S., Puck, J.M. and Grimbacher, B. (2012) An update on the hyper-IgE syndromes,. *Arthritis Research & Therapy*, 2012.
9. Engelhardt, K.R., Gertz, M.E., Keles, S., Schäffer, A.A., Sigmund, E.C., Glocker, C., et al. (2015) The extended clinical phenotype of 64 patients with dedicator of cytokinesis 8 deficiency. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2015: 10.1016/j.jaci.2014.12.1945.
10. Zhang, Q., Jing, H. and Su, H.C. (2016) Recent Advances in DOCK8 Immunodeficiency Syndrome. *Journal of Clinical Immunology*, 2016: 10.1007/s10875-016-0296-z.
11. Yalcin, A.D. (2015) Advances in Anti-IgE Therapy. *BioMed Research International*, 2015: 10.1155/2015/317465.

12. Dimitrova, D. and Freeman, A.F. (2017) Current Status of Dedicator of Cytokinesis-Associated Immunodeficiency: DOCK8 and DOCK2. *Dermatologic Clinics*, 2017: 10.1016/j.det.2016.07.002.
13. Mogensen, T.H. (2016) Primary Immunodeficiencies with Elevated IgE. *International Reviews of Immunology*, **35**, 39–56.
14. Kearney, C.J., Randall, K.L. and Oliaro, J. (2017) DOCK8 regulates signal transduction events to control immunity. *Cellular and Molecular Immunology*, 2017: 10.1038/cmi.2017.9.
15. Zhang, Q., Davis, J.C., Dove, C.G. and Su, H.C. (2010) Genetic, clinical, and laboratory markers for DOCK8 immunodeficiency syndrome. *Disease Markers*, 2010: 10.3233/DMA-2010-0737.
16. Mizesko, M.C., Banerjee, P.P., Monaco-Shawver, L., Mace, E.M., Bernal, W.E., Sawalle-Belohradsky, J., et al. (2013) Defective actin accumulation impairs human natural killer cell function in patients with dedicator of cytokinesis 8 deficiency. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2013: 10.1016/j.jaci.2012.12.1568.
17. Cuellar-Rodriguez, J., Freeman, A.F., Grossman, J., Su, H., Parta, M., Murdock, H., et al. (2015) Matched Related and Unrelated Donor Hematopoietic Stem Cell Transplantation for DOCK8 Deficiency. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 2015: 10.1016/j.bbmt.2015.01.022.
18. Al-Zahrani, D., Raddadi, A., Massaad, M., Keles, S., Jabara, H.H., Chatila, T.A., et al. (2014) Successful interferon-alpha 2b therapy for unremitting warts in a patient with DOCK8 deficiency. *Clinical Immunology*, 2014: 10.1016/j.clim.2014.04.005.
19. Lambe, T., Crawford, G., Johnson, A.L., Crockford, T.L., Bouriez-Jones, T., Smyth, A.M., et al. (2011) DOCK8 is essential for T-cell survival and the maintenance of CD8 + T-cell memory. *European Journal of Immunology*, 2011: 10.1002/eji.201141759.
20. Zhang, Q., Dove, C.G., Hor, J.L., Murdock, H.M., Strauss-Albee, D.M., Garcia, J.A., et al. (2014) DOCK8 regulates lymphocyte shape integrity for skin antiviral immunity. *The Journal of Experimental Medicine*, 2014: 10.1084/jem.20141307.
21. Ruffner, M.A., Sullivan, K.E. and Henrickson, S.E. (2017) Recurrent and sustained viral infections in primary immunodeficiencies. *Frontiers in Immunology*, 2017: 10.3389/fimmu.2017.00665.
22. Janssen, E., Morbach, H., Ullas, S., Bannock, J.M., Massad, C., Menard, L., et al. DOCK8 deficient patients have a breakdown in peripheral B cell tolerance and defective regulatory T cells. 10.1016/j.jaci.2014.07.042.